·论著·

不同骨改良药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者疗效的网状 Meta 分析

胡玉婷[1,2]，严颖[3]，闫明婕[2]，王惠君[2]，韩虎[1*]

1.832061 新疆石河子市，石河子大学第一附属医院
2.832061 新疆石河子市，石河子大学药学院
3.100042 北京市，北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所乳腺肿瘤内科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室
*通讯作者：韩虎，副主任医师/博士研究生导师；E-mail：49166070@qq.com

【摘要】 **背景** 骨相关事件（SREs）是实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的严重并发症，骨改良药物（BMAs）与传统治疗方法相比具有骨组织靶向给药系统的优势，但鉴于种类繁多且药物治疗策略相对复杂，如何确定适宜的药物和给药频率是现阶段 BMAs 面临的重要问题。**目的** 比较不同骨改良药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的疗效。**方法** 由 2 名研究员按照检索策略独立检索 PubMed、Cochrane Library、EMBase、Clinical Trials、Web of Science、中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台（Wanfang Data）及维普网（VIP）中骨改良药物治疗实体瘤骨转移癌症或多发性骨髓瘤患者的随机对照试验（RCT），检索时限为建库至 2024 年 1 月。采用 Cochrane 风险评价工具对纳入文献进行质量评价，利用 R4.3.3 软件和 STATA17.0 软件进行统计学分析。**结果** 共纳入 64 项 RCT，28 773 例患者，涉及安慰剂/未使用骨改良药物组（PLA），地舒单抗原研药标准给药组（DENO），唑来膦酸标准给药组（ZA），伊班膦酸标准给药组（IBA），帕米膦酸标准给药组（PAM），帕米膦酸长间隔给药组（PAM*），氯膦酸标准给药组（CLO），利赛膦酸标准给药组（RIS），阿仑膦酸标准给药组（ALE），地舒单抗生物类似药标准给药组（DENO#），地舒单抗原研药长间隔给药组（DENO*）和唑来膦酸长间隔给药组（ZA*）共 12 种干预措施。网状 Meta 分析结果显示，总 SREs 发生率的累积概率排序图下面积（SUCRA）排序为：DENO（82.29%）>DENO*（81.48%）>DENO#（76.09%）>ZA（59.74%）>ZA*（55.53%）>IBA（43.19%）>PAM*（42.21%）>CLO（37.37%）>PAM（31.87%）>RIS（31.26%）>PLA（8.97%）；至首次发生 SREs 时间的 SUCRA 排序为：DENO*（85.45%）>DENO（83.89%）>IBA（56.72%）>ZA（53.35%）>PAM（44.39%）>ZA*（42.58%）>DENO#（27.04%）>PLA（6.59%）；OS 的 SUCRA 排序为：ZA*（79.66%）>IBA（79.05%）>DENO（73.19%）>ZA（64.14%）>CLO（42.96%）>PAM（30.55%）>PLA（18.95%）>RIS（11.49%）；PFS 的 SUCRA 排序为：ZA（75.90%）>ALE（68.08%）>PAM（53.91%）>PLA（31.73%）>CLO（20.37%）。亚组分析结果显示，标准给药亚组与长间隔给药亚组的总 SREs 发生率和至首次发生 SREs 时间比较，差异均无统计学意义（总 SREs 发生率：RR=1.00，95%*CI*=0.89~1.13，*P*=0.960；至首次发生 SRE 时间：*HR*=0.97，95%*CI*=0.74~1.27，*P*=0.775）。**结论** 当前证据显示，地舒单抗是目前治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的最佳药物干预方式。其中，延长给药频率是一种可接受的治疗方案。

【关键词】 多发性骨髓瘤；实体瘤；骨转移；骨改良药物；网状 Meta 分析
【中图分类号】 R 733.3 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-957.2024.0592

Network Meta analysis of the Efficacy of Different Bone-modifying Drugs in the Treatment of Patients with Bone Metastases from Solid Tumours or Multiple Myeloma

HU Yuting[1,2]，*YAN Ying*[3]，*YAN Mingjie*[2]，*WANG Huijun*[2]，*HAN Hu*[1*]
1.The First Affiliated Hospital of Shihezi University，*Shihezi 832061*，*China*
2.School of Pharmacy，*Shihezi University*，*Shihezi 832061*，*China*
3.Department of Breast Oncology，*Cancer Hospital of Peking University and Beijing Institute of Cancer Prevention and Control/Key*

基金项目：新疆生产建设兵团第八师石河子市财政科技计划资助项目－重点领域科技攻关项目（编号：2023NY04-2）
引用本文：胡玉婷，严颖，闫明婕，等.不同骨改良药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者疗效的网状 Meta 分析［J］.中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-957.2024.0592.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
HU Y T，YAN Y，YAN M J，et al. Network meta-analysis of the efficacy of different bone-modifying drugs in the treatment of patients with bone metastases from solid tumours or multiple myeloma［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］

Laboratory of Pathogenesis and Translational Research of Malignant Tumour, Ministry of Education, Beijing 100042, China
Corresponding author: HAN Hu, Associate chief physician/Doctoral supervisor; E-mail: 49166070@qq.com

【Abstract】 **Background** Skeletal-related events (SREs) are severe complications in patients with bone metastases from solid tumors or multiple myeloma. Bone-modifying agents (BMAs) offer the advantage of a targeted drug delivery system to bone tissue compared to traditional treatment methods. However, given the variety of BMAs and the relative complexity of drug treatment strategies, determining the appropriate drug and dosing frequency is a significant challenge currently faced by BMAs. **Objective** A network meta-analysis comparing the efficacy of different BMAs in the treatment of patients with bone metastases from solid tumors or multiple myeloma. **Methods** Two researchers independently searched PubMed, Cochrane Library, EMBase, Clinical Trials, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, and VIP databases for randomized controlled trials (RCTs) on bone-modifying agents in the treatment of patients with bone metastases from solid tumors or multiple myeloma, following the predefined search strategy. The search timeframe spanned from the inception of each database to January 2024. The standard dosing group received treatment every 3-4 weeks, while the extended-interval dosing group received treatment with prolonged dosing intervals. Outcomes were evaluated using relative risk (RR), hazard ratio (HR), and 95% confidence intervals (CI). The quality of the included studies was assessed using the Cochrane risk of bias tool. Statistical analyses were performed using R4.3.3 and STATA 17.0 software. **Results** A total of 64 randomized controlled trials (RCTs) were included, involving 28, 773 patients. The interventions involved were: placebo/no bone-modifying agents group (PLA), standard dosing of denosumab originator group (DENO), standard dosing of zoledronic acid group (ZA), standard dosing of ibandronic acid group (IBA), standard dosing of pamidronate group (PAM), longer-interval dosing of pamidronate group (PAM*), standard dosing of clodronate group (CLO), standard dosing of risedronate group (RIS), standard dosing of alendronate group (ALE), standard dosing of denosumab biosimilar group (DENO#), longer-interval dosing of denosumab originator group (DENO*), and longer-interval dosing of zoledronic acid group (ZA*), totaling 12 different intervention measures. For the incidence of total SREs, the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) showed the following ranking: DENO (82.29%) >DENO* (81.48%) >DENO# (76.09%) >ZA (59.74%) >ZA* (55.53%) >IBA (43.19%) >PAM* (42.21%) >CLO (37.37%) >PAM (31.87%) >RIS (31.26%) >PLA (8.97%). For the time to first SREs, the SUCRA ranking was: DENO* (85.45%) >DENO (83.89%) >IBA (56.72%) >ZA (53.35%) >PAM (44.39%) >ZA* (42.58%) >DENO# (27.04%) >PLA (6.585%). Regarding overall survival (OS), the SUCRA ranking was: ZA* (79.66%) >IBA (79.05%) >DENO (73.19%) >ZA (64.14%) >CLO (42.96%) >PAM (30.55%) >PLA (18.95%) >RIS (11.49%). For progression-free survival (PFS), the SUCRA ranking was: ZA (75.90%) >ALE (68.08%) >PAM (53.91%) >PLA (31.73%) >CLO (20.37%). Subgroup analysis revealed there was no statistically significant differences between the standard dosing group and the extended-interval dosing group in overall incidence of SREs or the time to the first SREs (Overall incidence of SREs: RR=1.00, 95%*CI*=0.89-1.13, *P*=0.960; The time to the first SREs: *HR*=0.97, 95%*CI*=0.74-1.27, *P*=0.775). Conclusions Current evidence suggests that denosumab may be the best pharmacological intervention available for the treatment of patients with bone metastases from solid tumours or multiple myeloma. In this regard, extended dosing frequency may be an acceptable treatment regimen option.

【Key words】 Multiple myeloma; Solid tumour; Bone metastasis; Bone-modifying agents; Network meta analysis

骨和骨髓是大多数癌症中最常见的转移部位之一，其中晚期乳腺癌、前列腺癌、肺癌和多发性骨髓瘤出现骨转移的频率较高[1]。骨相关事件（skeletal related events，SREs）是实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的严重并发症，主要包括病理性骨折（尤其是椎体压缩或变形）、脊髓压迫、骨放疗（因骨痛或防治病理性骨折或脊髓压迫）、骨转移病灶进展及高钙血症[2]。这些并发症与生活质量降低、疼痛增加和生存期缩短和医疗费用的大幅度增加相关。现阶段治疗骨转移的方法以姑息治疗为主。由于骨转移通常是多发性的，通过局部放疗或手术治疗来预防骨转移具有一定的挑战性。骨骼中的血流量较低，全身用药很难在局部产生足够的药效，为保持药物的有效浓度和对骨转移瘤的疗效，必须增加剂量或增加给药次数，这两种方法都会产生全身毒副作用。因此，亟需更加有效的针对性治疗策略来降低骨相关事件的发生率。

骨改良药物（bone-modifying drugs，BMAs）与传统治疗方法相比具有骨组织靶向给药系统的优势，在治疗骨转移患者中发挥着关键作用，具有广阔的应用前景。为降低并发症的风险，中国肺癌骨转移临床诊疗指南（2024 年版）[3]、美国临床肿瘤学会临床实践指南[4]以及美国临床肿瘤学会 – 安大略省瘟症护理重点指南[5]均推荐晚期癌症骨病变患者使用骨改良药物，特别是双膦酸盐类药物（bisphosphonates，BPs）和地舒单抗。在

综合考虑临床疗效、安全性、使用便利性和药物经济学等方面的同时，如何确定适宜的药物、给药频率、治疗持续时间及如何避免不良反应是现阶段 BMAs 面临的重要问题。本研究采用网状 Meta 分析方法对不同 BMAs 治疗骨转移患者的疗效进行分析，并对疗效指标进行排序，旨在为 BMAs 的临床应用提供合理的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

由 2 名研究员按照检索策略独立检索 PubMed、Cochrane Library、EMBase、Clinical Trials、Web of Science、中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台（Wanfang Data）及维普网（VIP），检索时限从建库至 2024 年 1 月，并追溯纳入研究的参考文献。中文检索词为“地舒单抗”“唑来膦酸”“伊班膦酸”“帕米膦酸”“阿仑膦酸”“利赛膦酸”“氯膦酸”“双膦酸盐”“骨改良药物”“骨转移”“多发性骨髓瘤”“随机对照试验”，英文检索词为“Denosumab”“Zoledronic”“Ibandronic”“Pamidronate”“Alendronate”“Risedronate”“Clodronate”“Bisphosphonates”“Bone-Modifying Agents”“Bone Metastases”“Multiple Myeloma”“Randomized Controlled Trials”，以自由词和主题词相结合的方式进行文献检索，同事对以往系统综述和 Meta 分析的参考文献列表进行了人工检索，以查找初次检索未发现的其他报告。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型：随机对照试验（RCT），语种不限。

1.2.2 研究对象：患者年龄≥ 18 岁，经组织学或细胞学证实为恶性实体瘤或多发性骨髓瘤，且均接受了 X 线、CT 或磁共振影像学检查，提示至少存在 1 处骨转移或特征性溶骨性病变的患者。

1.2.3 干预措施：试验组为地舒单抗原研药、地舒单抗生物类似药、唑来膦酸、伊班膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、利赛膦酸以及氯膦酸 8 种骨改良药物中任意 1 种单药或联合其他治疗手段; 对照组为另一种骨改良药物(包含与试验组不同种类的骨改良药物或与试验组相同种类但用药频率不同的骨改良药物）或安慰剂或未使用骨改良药物（其他治疗手段）；对于干预措施的剂型、剂量、途径、频率、随访时间没有限定；限定疗程≧ 12 周。

1.2.4 结局指标：包括总 SREs 发生率；至首次发生 SREs 的时间；总生存时间（overall survival，OS）；无进展生存时间（progression free survival，PFS）。

1.3 排除标准

（1）综述或 Meta 分析；（2）动物实验 ;（3）回顾性研究或病例报告 ;（4）正在进行或尚未发布研究结果的试验 ;（5）研究数据不全或无法获取原文的研究；（6）重复发表的文献；（7）缺少本研究结局指标数据的文献。

1.4 文献筛选与资料提取

利用 Endnote X9 软件进行重复文献的查找和删除，随后由 2 名研究员根据纳入和排除标准独立筛选文献和提取数据，并进行交叉核对，如有分歧，请第 3 名研究者共同商议并达成共识。对于每项符合纳入标准的研究，使用预先设计的 Excel 电子表格独立进行数据提取，提取的内容包括：第一作者、发表时间、样本的基线数据、样本量、试验组 / 对照组干预措施（包括剂量、给药频率、给药途径、干预持续时间）和结局指标。若研究信息不完整无法提取，通过联系作者获取数据。

1.5 纳入文献质量评价

采用 Cochrane 评价手册 5.1.0 推荐的风险评价工具进行质量评价，包括：（1）随机分配序列产生方法是否正确；（2）分配方案隐藏是否完善；（3）医患双方是否盲法；（4）结局评估者是否盲法；（5）结果数据是否完整；（6）是否选择性地报告试验数据；（7）是否有其他偏倚。评价结果分为“低风险”“高风险”“不清楚”。如遇分歧，由第 3 方协商裁定。采用 Revman5.3 软件绘制文献质量评估图。

1.6 统计学分析

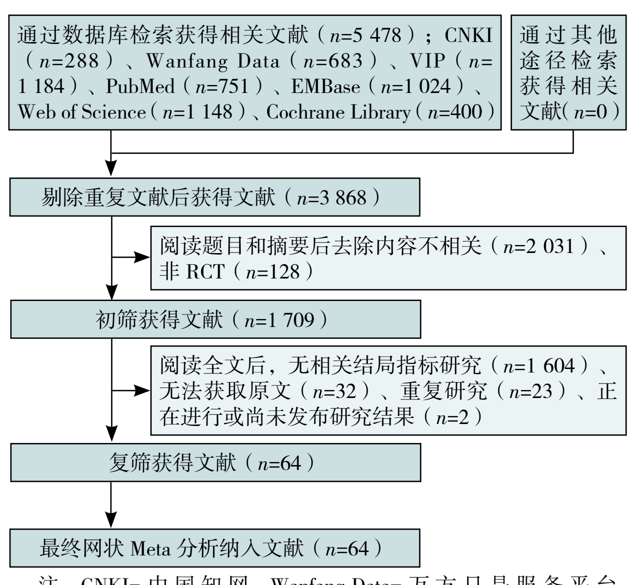
基于贝叶斯模型的网状 Meta 分析方法，采用 R4..3 软件的 Gemtc 程序包调用 JAGS 软件进行数据处理。二分类变量采用相对危险度（*RR*）、风险比（*HR*）和 95% 置信区间（*CI*）表示。采用 4 条马尔科夫链建模，迭代次数为 100 000 次，其中前 50 000 次作为磨合期退火以消除初始值的影响。结合 Brooks-Gelman-Rubin 方法，采用 JAGS 软件绘制轨迹图和密度图，判断模型的收敛程度[6]。结局指标的全局不一致性检验则分别在不一致性模型和一致性模型下计算误差信息准则（deviance information criteria，DIC）并进行比较。当存在闭合环时，通过节点分裂法评估直接比较和间接比较的一致性，即局部不一致性，以 $P<0.05$ 为存在局部不一致性[7]。采用 STATA 17.0 软件绘制网络关系图，并计算结局指标的累积概率排序图下面积（surface under the cumulative ranking probabilities，SUCRA）越大，表明安全性越好[6]。绘制漏斗图进行发表偏倚评价，并采用 Begg's 检验进行定量分析，以 $P<0.05$ 判断为具有发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选

初步检索共获得文献 5 478 篇，剔除重复文献后得到 3 868 篇，根据纳入排除标准，并阅读文章题目和摘要初筛获得文献 1 709 篇，进一步阅读全文，最终纳入

64 篇文献进行数据分析。文献筛选流程见图 1。



注：CNKI= 中国知网，Wanfang Data= 万方只是服务平台，VIP= 维普网，RCT= 随机对照试验。

图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征

本研究共纳入 64 项 RCT 研究，样本总量 28 773 例，其中对照组 14 165 例，实验组 14 608 例。纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入文献质量评价

纳入的 64 篇文献均为 RCT 研究，其中 29 项[8-10，12，16-18，21，25，27-29，31-32，34，37-39，41-42，50-52，54，57-58，63，68，71]随机分配序列产生方法、27 项[9-10，12，14，16-18，21，25-29，31，34，39-42，46，50-54，57，68]分配方案隐藏法、32 项[8-9，14，16-17，19，23-24，26-28，30-32，34-35，37，41，46-47，50-57，59-61，63]参与者实施盲法、35 项[8-17，23-24，26-28，30-37，41，46-47，49，51-52，54，56-57，59-60，68]结局测量、52 项[8-11，13-14，16-22，24-25，27-32，34，36-42，44-47，50-59，62-69，71]不完全数据、50 项[8，11，13-24，26-32，36，38-49，52，54-55，57-59，61-62，64-71]选择性报告，50 项[8-18，20-21，24，26-37，39，45，47，49，51-52，54-71]其他偏倚，均评价为低风险。35 项[11，13-15，19-20，22-24，26，30，33，35-36，40，43-49，53，55-56，59-62，64-67，69-70]随机分配序列产生方法、37 项[8，11，13，15，19-20，22-24，30，32-33，35-38，43-45，47-49，55-56，58-67，69-71]分配方案隐藏、16 项[15，25，33，40，42-45，48，58，62，64，67-70]参与者实施盲法、29 项[18-22，25，29，38-40，42-45，48，50，53，55，58，61-67，69-71]结局测量、7 项[12，15，23，26，33，60，70]不完全数据、11 项[9，25，33-35，37，50-51，53，60，63]选择性报告及 5 项[19，23，25，50，53]其他偏倚评价为未知风险。16 项[10-13，18，20-22，29，36，38-39，49，65-66，71]参与者实施盲法、3 项[10，12，56]选择性报告、5 项[35，43，48-49，61]不完全数据，9 项[22，38，40-44，46，48]其他偏倚数据，评价为高风险，见图 2。

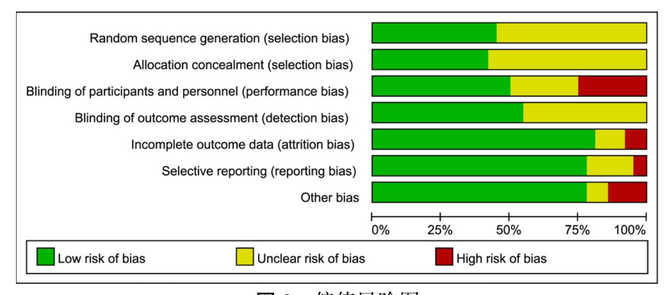


图 2 偏倚风险图

Figure 2 Risk of bias chart

2.4 不一致性检验

对纳入研究结局指标进行固定效应模型与随机效应模型的比较，计算各结局指标中两个效应模型的 DIC 值，

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristic of included literature

第一作者	发表时间（年）	研究对象	性别（男/女）	干预措施		给药频率、剂量和途径		样本量（例）		用药时长（周）	结局指标
				试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
SMITH[8]	2014	前列腺骨转移患者	645/0	雄激素剥夺疗法＋唑来膦酸	雄激素剥夺疗法＋安慰剂	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	323	322	192	①②③④
FIZAZI[9]	2011	前列腺骨转移患者	1 901/0	地舒单抗＋安慰剂	唑来膦酸＋安慰剂	1 次 /4 周，120 mg/ 次，IM	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	950	951	108	①②③
KAMBA[10]	2017	前列腺骨转移患者	219/0	雄激素剥夺疗法＋唑来膦酸	雄激素剥夺疗法	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	/	109	110	96	①②③
FIZAZI[11]	2009	实体瘤骨转移患者	56/55	1 组：地舒单抗 2 组：地舒单抗	唑来膦酸	1 组：1 次 /4 周，180 mg/ 次，IM 2 组：1 次 /12 周，180 mg/ 次，IM	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	1 组：38 2 组：36	37	25	①②
JAMES[12]	2016	前列腺骨转移患者	757/0	多西他赛＋泼尼＋唑来膦酸 / 多西他赛＋泼尼＋S89+ 唑来膦酸	多西他赛＋泼尼 / 多西他赛＋泼尼 +S89	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	/	376	381	未知	①②③④

（续表1）

第一作者	发表时间（年）	研究对象	性别（男/女）	干预措施		给药频率、剂量和途径		样本量（例）		用药时长（周）	结局指标
				试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
FIGG[13]	2005	前列腺骨转移患者	72/0	酮康唑+阿仑膦酸	酮康唑	40 mg/d，PO	/	36	36	未知	④
DEARNALEY[14]	2003	前列腺骨转移患者	311/0	氯膦酸	安慰剂	2080 mg/d，PO	2080 mg/d，PO	155	156	144	①③
HAHN[15]	2014	前列腺骨转移患者	63/0	雄激素剥夺疗法+利赛膦酸	雄激素剥夺疗法+安慰剂	30 mg/d，PO	30 mg/d，PO	32	31	未知	①
HENRY[16]	2011	实体瘤骨转移/多发性骨髓瘤骨髓瘤患者	1137/639	地舒单抗	唑来膦酸	1次/4周，120 mg/次，IM	1次/4周，4 mg/次，IV	886	890	96	①②③
RAJE[17]	2018	多发性骨髓瘤患者	893/825	地舒单抗+安慰剂	唑来膦酸+安慰剂	1次/4周，120 mg/次，IM	1次/4周，4 mg/次，IV	859	859	96	①②③
MORGAN[18]	2010	多发性骨髓瘤患者	1156/804	唑来膦酸	氯膦酸	1次/4周，4 mg/次，IV	1600 mg/d，PO	981	979	48	①③④
NOVARTIS PHARMACEUTICALS[19]	2000	多发性骨髓瘤患者	70/73	唑来膦酸	安慰剂	1次/4周，4 mg/次，IV	1次/4周，4 mg/次，IV	72	71	48	①
BERGNER[20]	2010	多发性骨髓瘤患者	52/29	唑来膦酸	伊班膦酸	1次/4周，4 mg/次，IV	1次/4周，6 mg/次，IV	40	41	92	①
AVILES[21]	2013	多发性骨髓瘤患者	157/151	唑来膦酸	/	1次/4周，4 mg/次，IV	/	151	157	96	①③④
GARCIA-SANZ[22]	2015	多发性骨髓瘤患者	53/47	唑来膦酸	/	1次/4周，4 mg/次，IV	/	51	49	48	①③④
LIPTON[23]	2007	乳腺癌骨转移患者	0/128	1组：地舒单抗 2组：地舒单抗	唑来膦酸	1组：1次/4周，120 mg/次，IM 2组：1次/12周，180 mg/次，IM	1次/4周，4 mg/次，IV	1组：42 2组：43	43	24	①②
STOPECK[24]	2010	乳腺癌骨转移患者	0/2046	地舒单抗	唑来膦酸	1次/4周，120 mg/次，IM	1次/4周，4 mg/次，IV	1026	1020	136	①②③
BARRETT-LEE[25]	2014	乳腺癌骨转移患者	0/1404	唑来膦酸	伊班膦酸	1次/4周，4 mg/次，IV	50 mg/d，PO	699	705	96	①②③
HILTON[26]	2018	乳腺癌骨转移患者	0/73	唑来膦酸	帕米膦酸	1次/4周，4 mg/次，IV	1次/4周，90 mg/次，IV	38	35	12	①②
HIMELSTEIN[27]	2017	实体瘤骨转移/多发性骨髓瘤骨髓瘤患者	765/1057	唑来膦酸	唑来膦酸	1次/4周，4 mg/次，IV	1次/12周，4 mg/次，IV	911	911	96	①
HORTOBAGYI[28]	2017	乳腺癌骨转移患者	0/403	唑来膦酸	唑来膦酸	1次/4周，4 mg/次，IV	1次/12周，4 mg/次，IV	200	203	96	①②
CLEMONS[29]	2021	实体瘤骨转移患者	103/160	BMA（地舒单抗为主）	BMA	1次/4周，120 mg/次，IM	1次/12周，120 mg/次，IM	133	130	48	①②
ZHANG[30]	2024	实体瘤骨转移患者	241/467	地舒单抗生物类似药	地舒单抗原研药	1次/4周，120 mg/次，IM	1次/4周，120 mg/次，IM	354	354	49	①
LI[31]	2023	实体瘤骨转移患者	240/488	地舒单抗生物类似药	地舒单抗原研药	1次/4周，120 mg/次，IM	1次/4周，120 mg/次，IM	364	364	49	①
APSANGIKAR[32]	2022	实体瘤骨转移患者	43/95	地舒单抗生物类似药	地舒单抗原研药	1次/4周，120 mg/次，IM	1次/4周，120 mg/次，IM	103	35	36	①②
WANG[33]	2013	前列腺骨转移患者	137/0	唑来膦酸	氯膦酸	1次/4周，4 mg/次，IV	1600 mg/d，PO	69	68	80	①④
SAAD[34]	2002	前列腺骨转移患者	661/0	唑来膦酸	安慰剂	1次/4周，4/8 mg，IV	1次/4周，4/8 mg，IV	435	208	96	①②
SMALL[35]	2003	前列腺骨转移患者	378/0	帕米膦酸	安慰剂	1次/4周，90 mg/次，IV	1次/4周，90 mg/次，IV	182	196	27	①
MEULENBELD[36]	2012	前列腺骨转移患者	592/0	多西他赛+利赛膦酸	多西他赛	30 mg/d，PO	/	291	301	未知	③
ERNST[37]	2003	前列腺骨转移患者	227/0	氯膦酸+米托蒽醌+泼尼松	安慰剂+米托蒽醌+泼尼松	1次/3周，1500 mg，PO	1次/3周，1500 mg，PO	115	112	28	③④
MUSTO[38]	2003	多发性骨髓瘤患者	96/81	帕米膦酸	/	1次/4周，60 mg，PO	/	89	88	48	①③④
MUSTO[39]	2008	多发性骨髓瘤患者	90/73	唑来膦酸	/	1次/4周，4 mg/次，IV	/	81	82	48	①④
ATTAL[40]	2006	多发性骨髓瘤患者	218/178	帕米膦酸	/	1次/4周，90 mg，IV	/	196	200	未知	①
BERENSON[41]	1996	多发性骨髓瘤患者	219/158	帕米膦酸	安慰剂	1次/4周，90 mg，IV	1次/4周，90 mg，IV	196	181	36	①③



（续表 1 ）

第一作者	发表时间（年）	研究对象	性别（男/女）	干预措施		给药频率、剂量和途径		样本量（例）		用药时长（周）	结局指标
				试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
ROSEN [42]	2001	乳腺癌骨转移/多发性骨髓瘤患者	201/915	唑来膦酸	帕米膦酸	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	1 次 /4 周，90 mg，IV	561	555	100	①②
AVILES [43]	2007	多发性骨髓瘤患者	49/45	唑来膦酸 + 化疗	化疗	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	/	46	48	96	①③
HEIM [44]	1995	多发性骨髓瘤患者	77/80	氯膦酸 + 化疗	化疗	1600 mg/d，PO	/	77	80	48	①④
BRINCKER [45]	1998	多发性骨髓瘤患者	159/141	帕米膦酸	安慰剂	300 mg/d，PO	300 mg/d，PO	152	148	72	①②③
MCCLOSKEY [46]	1998	多发性骨髓瘤患者	311/225	氯膦酸	安慰剂	1600 mg/d，PO	1600 mg/d，PO	264	272	未知	①③
LAHTINEN [47]	1992	多发性骨髓瘤患者	165/171	氯膦酸	安慰剂	2400 mg/d，PO	2400 mg/d，PO	168	168	96	①③
KRAJ [48]	2004	多发性骨髓瘤患者	26/20	帕米膦酸 + 化疗	化疗	1 次 /4 周，90 mg，IV	/	23	23	264	①③
CONTE [49]	1996	乳腺癌骨转移患者	0/295	帕米膦酸 + 化疗	化疗	1 次 /3 周，45 mg，IV	/	143	152	至疾病进展	①
HORTOBAGYI [50]	1996	乳腺癌骨转移患者	0/382	帕米膦酸	安慰剂	1 次 /4 周，90 mg，IV	1 次 /4 周，90 mg，IV	185	197	96	①②③
ThERIAULT [51]	1999	乳腺癌骨转移患者	0/371	帕米膦酸	安慰剂	1 次 /4 周，90 mg，IV	1 次 /4 周，90 mg，IV	182	189	96	①②③
HULTBORN [52]	1999	乳腺癌骨转移患者	0/404	帕米膦酸	安慰剂	1 次 /4 周，60 mg，IV	1 次 /4 周，60 mg，IV	201	203	96	①④
BERENSON [53]	2001	乳腺癌骨转移/多发性骨髓瘤患者	27/113	唑来膦酸	帕米膦酸	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	1 次 /4 周，90 mg，IV	67	73	40	①
KOHNO [54]	2005	乳腺癌骨转移患者	0/228	唑来膦酸	安慰剂	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	114	114	48	①
BODY [55]	2003	乳腺癌骨转移患者	0/312	伊班膦酸	安慰剂	1 次 /4 周，6 mg/ 次，IV	1 次 /4 周，6 mg/ 次，IV	154	158	96	①②
BODY [56]	2004	乳腺癌骨转移患者	0/564	伊班膦酸	安慰剂	50 mg/d，PO	50 mg/d，PO	287	277	96	①②
PATERSON [57]	1993	乳腺癌骨转移患者	0/173	氯膦酸	安慰剂	1600 mg/d，PO	1600 mg/d，PO	85	88	144	①
KRISTENSEN [58]	1999	乳腺癌骨转移患者	0/100	氯膦酸	/	1600 mg/d，PO	/	49	51	96	①③
TRIPATHY [59]	2004	乳腺癌骨转移患者	0/291	伊班膦酸	安慰剂	50 mg/d，PO	50 mg/d，PO	148	143	96	①
HERAS [60]	2009	乳腺癌骨转移患者	0/150	伊班膦酸	安慰剂	1 次 /4 周，6 mg/ 次，IV	1 次 /4 周，6 mg/ 次，IV	75	75	96	①②
TUBIANA-HULIN [61]	2001	乳腺癌骨转移患者	0/137	氯膦酸	安慰剂	1600 mg/d，PO	1600 mg/d，PO	69	68	48	①②
FRANCINI [62]	2011	肺癌骨转移患者	41/14	唑来膦酸	伊班膦酸	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	50 mg/d，PO	28	27	96	①②
ROSEN [63]	2003	肺癌骨转移和其他实体瘤骨转移患者	526/247	唑来膦酸	安慰剂	1 次 /4 周，4/8 mg/ 次，IV	1 次 /4 周，4/8 mg/ 次，IV	523	250	84	①②③
HERAS [64]	2007	结直肠骨转移患者	37/36	伊班膦酸	安慰剂	1 次 /4 周，6 mg/ 次，IV	1 次 /4 周，6 mg/ 次，IV	37	36	36	①②
BROOM [65]	2015	肾癌骨转移患者	24/6	依维莫司 + 唑来膦酸	依维莫司	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	/	15	15	至疾病进展	①②③④
MURAKAMI [66]	2014	肺癌骨转移患者	63/37	多西他赛 + 唑来膦酸	多西他赛	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	/	50	50	至疾病进展	①③④
ZAGHLOUL [67]	2010	膀胱癌骨转移患者	31/9	唑来膦酸	安慰剂	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	20	20	24	①②
AMADORI [68]	2013	乳腺癌骨转移患者	0/425	唑来膦酸	唑来膦酸	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	1 次 /12 周，4 mg/ 次，IV	216	209	48	①
ADDISON [69]	2014	乳腺癌骨转移患者	0/30	帕米膦酸	帕米膦酸	1 次 /4 周，90 mg/ 次，IV	1 次 /12 周，90 mg/ 次，IV	13	17	48	①
AMIR [70]	2013	乳腺癌骨转移患者	0/38	帕米膦酸	帕米膦酸	1 次 /4 周，90 mg/ 次，IV	1 次 /12 周，90 mg/ 次，IV	19	19	48	①
KATAKAMI [71]	2023	肺癌骨转移患者	73/36	唑来膦酸	唑来膦酸	1 次 /4 周，4 mg/ 次，IV	1 次 /8 周，4 mg/ 次，IV	54	55	48	①②③

注：IV= 静脉滴注，IM= 肌肉注射，PO= 口服，/= 未使用骨改良药物；①为总骨相关事件发生率，②为至首次发生骨相关事件时间，③为总生存时间，④为无进展生存时间。

以 DIC 最小原则[72]选择随机一致性模型，分析结果显示，贝叶斯模型迭代 100 000 次后的潜在规模缩减因子（potential scale reduction factor，PSRF）值均接近 1，轨迹图表现为不同马尔科夫链相互重叠，密度图表现为正态分布，说明收敛程度满意，一致性模型分析的结果可靠。

对总 SREs 发生率、至首次发生 SRE 时间、OS 和 PFS 4 个结局指标进行一致性检验，结果显示，一致性模型与不一致性模型之间的 DIC 绝对值相差均 <5，提示一致性模型与非一致性模型拟合程度一致，敏感性良好，数据较稳健，各研究间无明显异质性。使用节点劈裂法进行局部不一致性检验，直接比较和间接比较结果差异无统计学意义，闭合成环所有组的 P>0.05，说明一致性良好，纳入研究的临床相似性和方法学相似性较好，分析结果较为可信。

2.5 网状 Meta 分析结果

2.5.1 总 SREs 发生率：61 项研究[8-12，14-35，38-71]报告了总 SREs 发生率，涉及 11 种干预措施，包括：安慰剂 / 未使用骨改良药物组（PLA），地舒单抗原研药标准给药组（DENO），唑来膦酸标准给药组（ZA），伊班膦酸标准给药组（IBA），帕米膦酸标准给药组（PAM），帕米膦酸长间隔给药组（PAM*），氯膦酸标准给药组（CLO），利赛膦酸标准给药组（RIS），地舒单抗生物类似药标准给药组（DENO#），地舒单抗原研药长间隔给药组（DENO*）和唑来膦酸长间隔给药组（ZA*）。其中 PLA 治疗与 ZA 的对比研究最多（14 项），见图 3A。

共产生 55 项两两比较，其中 DENO、ZA、IBA、PAM、CLO、ZA*、DENO#、DENO* 组患者总 SREs 发生率低于 PLA 组，DENO 组总 SREs 发生率低于 ZA 组，IBA、PAM 组总 SREs 发生率低于 CLO 组，差异均具有统计学意义（P<0.05）；DENO* 组和 DENO# 组、ZA 组与 ZA* 组总 SREs 发生率比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 2。

根据 SUCRA 对各项干预措施进行排序，结果显示：DENO（82.29%）>DENO*（81.48%）>DENO#（76.09%）>ZA（59.74%）>ZA*（55.53%）>IBA（43.19%）>PAM*（42.21%）>CLO（37.37%）>PAM（31.87%）>RIS（31.26%）>PLA（8.97%）。

2.5.2 至首次发生 SREs 的时间：29 项研究[8-12，16-17，23-26，28-29，32，34，42，45，50-51，55-56，60-65，67，71]报告了至首次发生 SREs 的时间，涉及 8 种干预措施，包括：PLA、DENO、ZA、IBA、PAM、DENO#、DENO* 和 ZA*，其中 PLA 与 ZA 的对比研究最多（7 项），见图 3B。

共产生 28 项两两比较，其中 5 项具有统计学差异。直接比较结果显示：DENO、ZA、IBA、DENO*、PAM 组至首次发生 SREs 的时间高于 PLA 组，差异均具有统计学意义（P<0.05），见表 3。

表 2 不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的总 SREs 发生率网状 Meta 分析［RR（95%CI）］

Table 2 Network meta-analysis of the incidence of total SREs in patients with bone metastases or multiple myeloma treated with different drugs for solid tumors

干预措施	PLA	ZA*	PAM*	DENO#	DENO	ZA	IBA	PAM	CLO	RIS
ZA*	1.34（1.07~1.71）*									
PAM*	1.16（0.35~3.59）	0.86（0.26~2.72）								
DENO#	1.58（1.06~2.36）*	1.17（0.75~1.83）	1.36（0.41~4.73）							
DENO	1.56（1.34~1.86）*	1.16（0.91~1.51）	1.35（0.43~4.47）	0.99（0.69~1.43）						
ZA	1.36（1.24~1.5）*	1.01（0.82~1.25）	1.17（0.38~3.85）	0.86（0.58~1.27）	0.87（0.76~0.99）*					
IBA	1.26（1.11~1.45）*	0.94（0.72~1.22）	1.09（0.35~3.61）	0.8（0.53~1.21）	0.81（0.66~0.98）*	0.93（0.8~1.08）				
PAM	1.2（1.09~1.34）*	0.9（0.7~1.15）	1.04（0.34~3.39）	0.76（0.51~1.14）	0.77（0.64~0.92）*	0.89（0.78~1）	0.95（0.81~1.12）			
CLO	1.23（1.08~1.4）*	0.92（0.7~1.18）	1.06（0.34~3.5）	0.78（0.51~1.18）	0.79（0.64~0.95）*	0.91（0.78~1.05）	0.97（0.81~1.17）	1.02（0.87~1.2）		
RIS	1.03（0.41~2.6）	0.77（0.29~1.99）	0.89（0.21~3.98）	0.65（0.24~1.79）	0.66（0.26~1.68）	0.76（0.3~1.92）	0.81（0.32~2.08）	0.86（0.33~2.17）	0.84（0.33~2.13）	
DENO*	1.65（1.12~2.48）*	1.23（0.79~1.93）	1.42（0.43~4.99）	1.05（0.62~1.77）	1.05（0.73~1.54）	1.22（0.83~1.8）	1.31（0.87~1.99）	1.37（0.92~2.07）	1.34（0.89~2.05）	1.61（0.58~4.42）

注：* 表示 P<0.05；PLA= 安慰剂 / 未使用骨改良药物组，DENO= 地舒单抗原研药标准给药组，ZA= 唑来膦酸标准给药组，IBA= 伊班膦酸标准给药组，PAM= 帕米膦酸标准给药组，PAM*= 帕米膦酸长间隔给药组；CLO= 氯膦酸标准给药组，RIS= 利赛膦酸标准给药组，DENO#= 地舒单抗生物类似药标准给药组，DENO*= 地舒单抗原研药长间隔给药组，ZA*= 唑来膦酸长间隔给药组。

根据 SUCRA 对各项干预措施进行排序，结果显示：DENO*（85.45%）>DENO（83.89%）>IBA（56.72%）>ZA（53.35%）>PAM（44.39%）>ZA*（42.58%）>DENO#（27.04%）>PLA（6.59%）。

2.5.3 OS：28 项研究[8-10，12，14，16-18，21-22，24-25，36-38，41，43，45-48，50-51，58，63，65-66，71]报告了 OS，涉及 8 种干预措施，包含 PLA、DENO、ZA、IBA、PAM、CLO、RIS 和 ZA*，其中 PLA 与 ZA 的对比研究最多（9 项），见图 3C。

共产生 28 项两两比较，其中 2 项具有统计学差异。直接比较结果显示，DENO、ZA 组 OS 高于 PLA 组，差异均具有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

根据 SUCRA 对各项干预措施进行排序，结果显示：ZA*（79.66%）>IBA（79.05%）>DENO（73.19%）>ZA（64.14%）>CLO（42.96%）>PAM（30.55%）>PLA（18.95%）>RIS（11.49%）。

2.5.4 PFS：14 项研究[8，12，13，18，21-22，33，37-39，44，52，65-66]报告了 PFS，涉及 5 种干预措施，包含 PLA、ZA、CLO、PAM 和阿仑膦酸标准给药组（ALE），其中 PLA 与 ZA 的对比研究最多（7 项），见图 3D。

共产生 5 项两两比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），见表 5。

根据 SUCRA 对各项干预措施进行排序，结果显示：ZA（75.90%）>ALE（68.08%）>PAM（53.91%）>PLA（31.73%）>CLO（20.37%）。

2.6 标准给药亚组与长间隔给药亚组总 SREs 发生率及至首次发生 SRE 时间比较

根据用药频率不同，分为标准给药亚组和长间隔给药亚组（标准给药组定义为给药频率为 1 次 /3~4 周；长间隔给药组定义为给药频率 >1 次 /4 周），亚组分析结果显示，两组总 SREs 发生率和至首次发生 SRE 时间比较，差异均无统计学意义（总 SREs 发生率：

表 3 不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的至首次发生 SREs 的时间网状 Meta 分析［*HR*（95%*CI*）］

Table 3 Network meta-analysis of the time to the first occurrence of SREs in patients treated with bone metastases from solid tumors or multiple myeloma with different agents

干预措施	PLA	DENO	ZA	IBA	PAM	DENO*	ZA*
DENO	1.64（1.33~2.09）*						
ZA	1.4（1.23~1.64）*	0.86（0.72~1.02）					
IBA	1.42（1.19~1.76）*	0.87（0.67~1.12）	1.01（0.84~1.22）				
PAM	1.34（1.13~1.65）*	0.82（0.63~1.07）	0.96（0.78~1.17）	0.95（0.73~1.21）			
DENO*	1.81（1.12~2.97）*	1.1（0.71~1.72）	1.28（0.81~2.05）	1.27（0.77~2.1）	1.34（0.81~2.23）		
ZA*	1.3（0.81~2.11）	0.79（0.48~1.29）	0.92（0.58~1.45）	0.91（0.55~1.49）	0.96（0.58~1.58）	0.72（0.37~1.37）	
DENO#	1.14（0.67~1.98）	0.69（0.42~1.13）	0.81（0.48~1.36）	0.8（0.46~1.39）	0.85（0.49~1.48）	0.63（0.33~1.22）	0.88（0.44~1.76）

注：* 表示 $P<0.05$。

表 4 不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的 OS 网状 Meta 分析［*HR*（95%*CI*）］

Table 4 Network meta-analysis of OS in patients treated with bone metastases from solid tumors or multiple myeloma with different agents

干预措施	PLA	DENO	ZA	IBA	PAM	CLO	RIS
DENO	1.2（1.04~1.46）*						
ZA	1.16（1.06~1.32）*	0.97（0.85~1.1）					
IBA	1.26（0.99~1.69）	1.05（0.79~1.38）	1.09（0.85~1.39）				
PAM	1.03（0.9~1.22）	0.86（0.68~1.06）	0.89（0.7~1.06）	0.82（0.6~1.1）			
CLO	1.08（0.95~1.26）	0.9（0.7~1.09）	0.93（0.8~1.07）	0.85（0.64~1.13）	1.05（0.86~1.29）		
RIS	0.92（0.7~1.21）	0.76（0.54~1.03）	0.79（0.57~1.04）	0.73（0.49~1.04）	0.89（0.64~1.2）	0.85（0.61~1.14）	
ZA*	1.39（0.8~2.38）	1.15（0.68~1.96）	1.19（0.7~2）	1.1（0.6~1.95）	1.34（0.78~2.33）	1.28（0.75~2.21）	1.51（0.84~2.78）

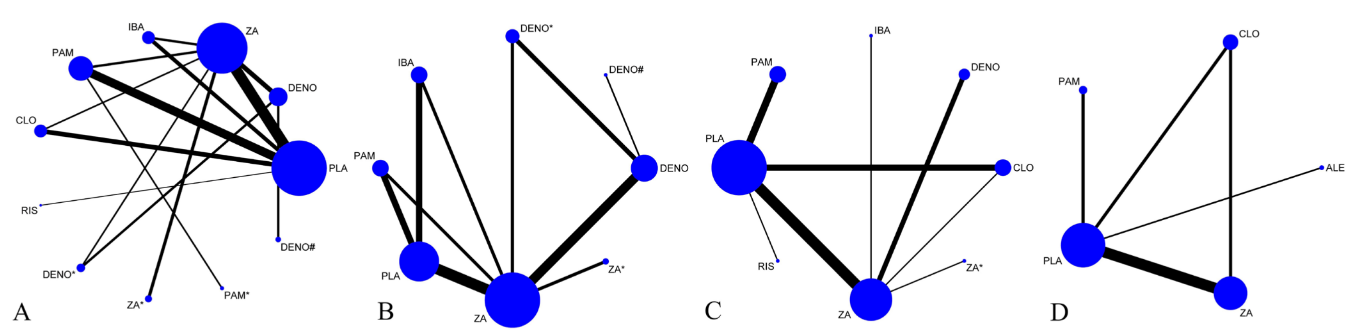
注：*$P<0.05$

表 5 不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的 PFS 网状 Meta 分析［*HR*（95%*CI*）］

Table 5 Network meta-analysis of PFS in patients treated with bone metastases from solid tumors or multiple myeloma with different agents

干预措施	PLA	ZA	PAM	CLO
ZA	1.18（0.97~1.42）			
PAM	1.09（0.75~1.56）	0.93（0.61~1.39）		
CLO	0.94（0.68~1.27）	0.8（0.59~1.06）	0.86（0.5~1.4）	
ALE	1.2（0.69~2.09）	1.02（0.57~1.83）	1.11（0.57~2.16）	1.29（0.69~2.42）

注：ALE= 阿仑膦酸标准给药组。



注：A 为不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的总 SREs 发生率网状关系图；B 为不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的至首次发生 SREs 时间；C 为不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的 OS 网状关系图；D 为不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的 PFS 网状关系图；PLA= 安慰剂 / 未使用骨改良药物组，DENO= 地舒单抗原研药标准给药组，ZA= 唑来膦酸标准给药组，IBA= 伊班膦酸标准给药组，PAM= 帕米膦酸标准给药组，PAM*= 帕米膦酸长间隔给药组；CLO= 氯膦酸标准给药组，ALE= 阿仑膦酸标准给药组，RIS= 利赛膦酸标准给药组，DENO#= 地舒单抗生物类似药标准给药组，DENO*= 地舒单抗原研药长间隔给药组，ZA*= 唑来膦酸长间隔给药组。

图 3 不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的各结局指标网状关系图

Figure 3 Network evidence map for each outcome indicator in patients with bone metastases or multiple myeloma treated with different drugs

RR=1.00，95%*CI*=0.89~1.13，*P*=0.960；至首次 SRE 发生时间：*HR*=0.97，95%*CI*=0.74~1.27，*P*=0.775），见图 4、5。

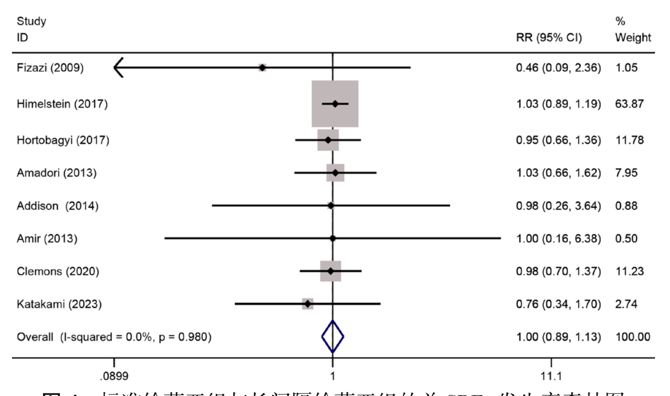


图 4 标准给药亚组与长间隔给药亚组的总 SREs 发生率森林图

Figure 4 Forest plot of the incidence of total SREs in the standard dosing subgroup versus the long interval dosing subgroup

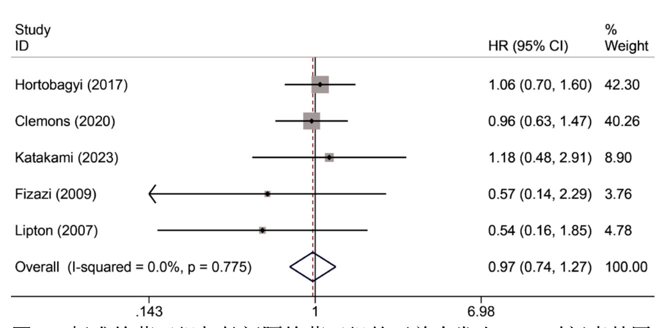


图 5 标准给药亚组与长间隔给药亚组的至首次发生 SRE 时间森林图

Figure 5 Forest plot of the incidence of the time to the first occurrence of SREs in the standard dosing subgroup versus the long interval dosing subgroup

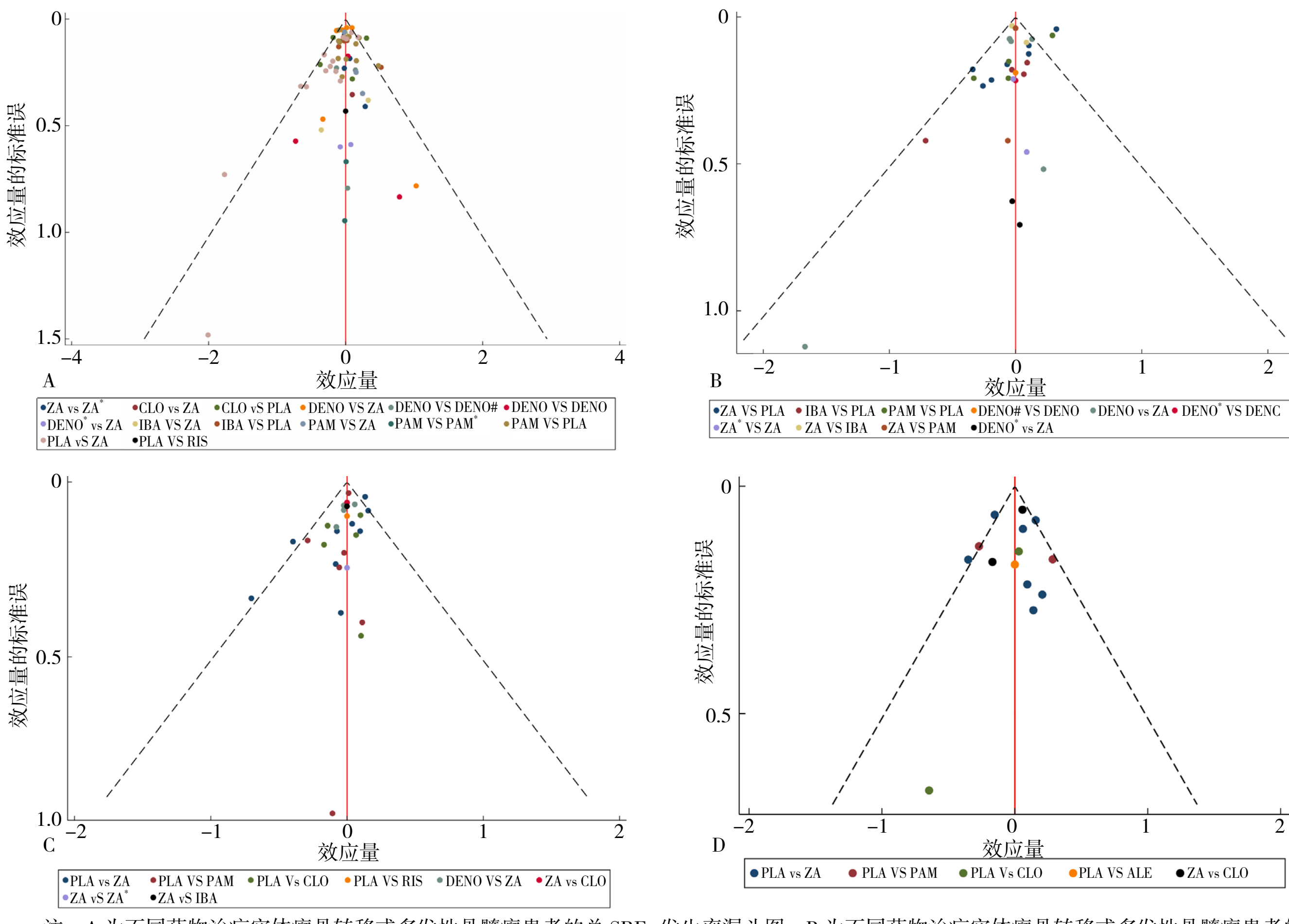
2.7 文献发表偏倚评价

绘制不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的总 SREs 发生率、至首次发生 SREs 时间、OS、PFS 的“比较 – 校正”漏斗图，结果显示：纳入研究总体对称分布于漏斗图两侧，个别研究散落在外，表明可能存在发表偏倚。Begg's 检验结果显示，P 均 >0.05，未见明显发表偏倚，见图 3。

3 讨论

恶性肿瘤已被公认为严重威胁人类健康的重大公共卫生问题之一。肿瘤远处转移是癌症治疗失败和死亡的关键原因。骨是肿瘤转移的常见部位之一，骨转移常常会导致骨相关事件的发生，且死亡率较高。迄今为止，药物临床试验结果显示 BMAs 能够有效降低晚期癌症患者发生 SREs 的风险。BMAs 的最佳给药间隔尚未确定，每 4 周一次的标准给药间隔是根据经验得出的，而不是来自比较研究或令人信服的药效学数据。在不影响疗效的情况下降低治疗频率的方法对所有医学领域都很有吸引力，这一点在姑息治疗中尤为明显，是否需要延长给药时间间隔依据患者安全性和临床获益情况而定，最佳持续治疗时间仍需更多临床研究进行论证。目前，已有多项 RCT 试验讨论了延长唑来膦酸给药间隔的治疗方法[28，73]，但尚不清楚延长给药时间间隔是否会影响临床疗效和改善不良反应的发生风险。此外，我国生物类似药研发已进入高速增长阶段，现已有地舒单抗生物类似药在我国上市[74]，但候选药与原研药的质量差异还需要结合患者的实际疗效和安全情况进行相似性的整体评价。虽然，已有大量临床试验评价不同 BMAs 对降低 SREs 发生率的疗效，但尚未有研究通过系统评价和网状 Meta 分析的方式对其进行整体性评估，并分析其在不同结局指标中的优劣排序。因此，本研究采用网状 Meta 分析全面比较不同 BMAs 治疗骨转移患者的疗效，以期指导临床上对于不同治疗方案的选择。

本研究对不同 BMAs 治疗骨转移患者的 RCT 研究进行了疗效的网状 Meta 分析。主要结果显示，BMAs 能



注：A 为不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的总 SREs 发生率漏斗图，B 为不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的至首次发生 SREs 时间漏斗图，C 为不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的 OS 漏斗图，D 为不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的 PFS 漏斗图

图 6 不同药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的总 SREs 发生率、至首次发生 SREs 时间、OS、PFS 的“比较 – 校正”漏斗图

Figure 6 Funnel plot for correction the total incidence of SREs，time to first SREs，OS and PFS in patients with solid tumor bone metastasis or multiple myeloma treated with different drugs

够显著降低 SREs 发生率，延长至首次发生 SREs 时间。基于贝叶斯学法的网状 Meta 分析对干预措施疗效的 SUCRA 结果进行排序，结果显示，在降低 SREs 发生率方面，以地舒单抗原研药标准给药组的效果最优，其次为地舒单抗原研药长间隔给药组和地舒单抗生物类似药标准给药组，三组相比差异无统计学意义。在延迟至首次发生 SREs 的时间方面，以地舒单抗原研药长间隔给药组的效果最优，其次是地舒单抗原研药标准给药组和伊班膦酸标准给药组，，三组相比差异无统计学意义。这提示，在减少或延缓骨相关事件方面，地舒单抗为最优治疗药物。双膦酸盐是焦磷酸盐的类似物，可结合矿物质骨基质并抑制破骨细胞功能和活力，从而减少骨吸收并增加矿化。而地诺单抗是一种针对核因子 κB 受体活化因子配体（RANKL）的全人源单克隆抗体，抑制 RANKL 可减少破骨细胞的形成、功能和存活，从而减少骨吸收和预防 SREs。WANG 等[75]比较骨改良药物预防骨转移癌症患者的骨相关事件，证明地舒单抗被证明是最有效的骨改良药物，与本研究结果一致。同时循证证据表明，一项关于地舒单抗标准给药对比唑来膦酸标准给药治疗不同癌症骨转移患者的 Meta 分析[76]显示，与唑来膦酸相比，地舒单抗与延迟至首次发生 SREs 的时间相关，这与本研究结果一致。在延长 OS 和 PFS 方面，仅 DENO 和 ZA 较 PLA 显著延长 OS，而所有干预措施在延长 PFS 方面的效果有限。MHASKAR 等[77]对双膦酸盐效力与改善 OS 之间的关系进行了元回归分析，结果发现唑来膦酸盐对 OS 有益处，但对 PFS 有影响的证据有限，这与本研究结果一致。CHATZIRAVDELI 等[78]探讨双膦酸盐对比地舒单抗延长多发性骨髓瘤患者的 OS 和 PFS，结果表明 DENO 与 ZA 相比在延长 OS 和 PFS 方面无统计学差异。

对于如何选择给药频率方面，最新荟萃分析表明，唑来膦酸长间隔给药组不会增加 SREs 的风险，并可能降低颌骨骨坏死、低钙血症和肾功能损伤的发生率[79]，这表明长间隔给药方案是一种可接受的治疗方案，为临

床上预防 SREs 时选择骨改良药物治疗方案时提供了重要参考依据。但该研究没有进一步亚组分析明确不同给药频率的获益人群，也不清楚是否可推广到其他肿瘤类型或其他 BMAs。最近一项实用性试验发现，263 例乳腺癌或前列腺癌骨转移患者随机接受 BMAs（56% 地舒单抗、24% 唑来膦酸、20% 帕米膦酸），每 12 周或每 4 周给药一次，两种给药方案之间的健康相关生活质量指标或症状性骨骼事件发生率无显著差异[29]。III 期非劣效性 REDUSE 试验（NCT02051218）评价了地舒单抗每 12 周与 4 周给药一次在乳腺癌或前列腺癌和骨转移患者中的疗效，其结果尚待确定。

尽管本研究为骨改良药物治疗晚期骨转移癌症或多发性骨髓瘤患者的治疗方案选择提供了有益的参考，但仍存在一定局限性：（1）纳入部分低质量的小样本研究，存在一定的发表偏倚，可能对结果有一定的影响；（2）因纳入的部分研究中疗程的基线资料的缺失，为避免异质性，未进行亚组分析；（3）OS 和 PFS 的标准给药组对比长间隔给药组的研究数量有限，未做亚组分析。（4）纳入的少部分研究为不同骨改良药物治疗方案之间的间接比较，缺少直接比较的证据，对结果的可信度有一定的影响，随着未来的结果更新可能会改变目前的结论。

综上所述，地舒单抗在降低 SREs 发生率方面和延迟至首次发生 SREs 的时间方面是目前治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的最佳药物干预方式。其中，延长给药频率的数据仍然有限，可能是一种可接受的治疗方案选项。

作者贡献：胡玉婷负责数据运算及论文初稿的撰写以及修改论文；严颖负责选定研究主题；闫明婕负责文献的检索、筛选及数据提取；王慧君进行论文修订；韩虎负责偏倚风险中的第 3 方裁定。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] COLEMAN R E，CROUCHER P I，PADHANI A R，et al. Bone metastases[J]. Nat Rev Dis Primers，2020，6（1）：8. DOI：10.1038/s41572-020-00216-3.

[2] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组，中国抗癌协会国际医疗交流分会. 骨改良药物用于恶性肿瘤骨转移治疗的安全性共识（2024 版）[J]. 中华肿瘤杂志，2024，46（7）：637-645. DOI：10.3760/cma.j.cn112152-20240111-00022.

[3] 王洁，刘伦旭，等. 中国肺癌骨转移临床诊疗指南（2024 版）. 中国胸心血管外科临床杂志，2024，31（5）：643-653. Doi：10.7507/1007-4848.202402042.

[4] Kenneth A，Nofisat I，J P F，et al.Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma：American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.[J].Journal of clinical oncology：official journal of the American Society of Clinical Oncology，2018，36（8）：812-818. DOI：10.1200/JCO.2017.76.6402.

[5] Catherine P V，R M S，E W B，et al.Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer：An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update.[J]. Journal of clinical oncology：official journal of the American Society of Clinical Oncology，2017，35（35）：3978-3986. DOI：10.1200/JCO.2017.75.4614.

[6] BROOKS S P，GELMAN A. General methods for monitoring convergence of iterative simulations[J]. J Comput Graph Stat，1998，7（4）：434-455. DOI：10.1080/10618600.1998.10474787.

[7] VAN VALKENHOEF G，DIAS S，ADES A E，et al. Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis[J]. Res Synth Methods，2016，7（1）：80-93. DOI：10.1002/jrsm.1167.

[8] SMITH M R，HALABI S，RYAN C J，et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases：results of CALGB 90202（alliance）[J]. J Clin Oncol，2014，32（11）：1143-1150. DOI：10.1200/JCO.201.51.6500.

[9] FIZAZI K，CARDUCCI M，SMITH M，et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer：a randomised，double-blind study[J]. Lancet，2011，377（9768）：813-822. DOI：10.1016/S0140-6736（10）62344-6.

[10] KAMBA T，KAMOTO T，MARUO S，et al. A phase III multicenter，randomized，controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease：results of the ZAPCA trial[J]. Int J Clin Oncol，2017，22（1）：166-173. DOI：10.1007/s10147-016-1037-2.

[11] FIZAZI K，LIPTON A，MARIETTE X，et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer，breast cancer，or other neoplasms after intravenous bisphosphonates[J]. J Clin Oncol，2009，27（10）：1564-1571. DOI：10.1200/JCO.2008.19.2146.

[12] JAMES N，PIRRIE S，POPE A，et al. TRAPEZE：a randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of chemotherapy with zoledronic acid，strontium-89，or both，in men with bony metastatic castration-refractory prostate cancer[J]. Health Technol Assess，2016，20（53）：1-288. DOI：10.3310/hta20530.

[13] FIGG W D，LIU Y N，ARLEN P，et al. A randomized，phase II trial of ketoconazole plus alendronate versus ketoconazole alone in patients with androgen independent prostate cancer and bone metastases[J]. J Urol，2005，173（3）：790-796. DOI：10.1097/01.ju.000014701.09157.8e.

[14] DEARNALEY D P，SYDES M R，MASON M D，et al. A double-blind，placebo-controlled，randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer（MRC PR05 Trial）[J]. J Natl Cancer Inst，2003，95（17）：1300-1311. DOI：10.1093/jnci/djg038.

[15] HAHN N M，YIANNOUTSOS C T，KIRKPATRICK K，et al. Failure to suppress markers of bone turnover on first-line hormone therapy for metastatic prostate cancer is associated with shorter time

to skeletal-related event[J]. Clin Genitourin Cancer, 2014, 12(1): 33-40.e4. DOI: 10.1016/j.clgc.201.07.00.

[16] HENRY D H, COSTA L, GOLDWASSER F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(9): 1125-1132. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.3304.

[17] RAJE N, TERPOS E, WILLENBACHER W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(3): 370-381. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X.

[18] MORGAN G J, DAVIES F E, GREGORY W M, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9757): 1989-1999. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62051-X.

[19] Novartis pharmaceuticals. Therapy with zoledronic acid in patients with multiple myeloma stage I [EB/OL]. (2005-09-13), [2025-2-11], https: //clinicaltrials.gov/study/NCT00171925.

[20] BERGNER R, GOLDSCHMIDT H, KROPFF M, et al. COMPARE - Results of a randomised study to assess the renal safety and efficacy of ibandronate and zoledronate in multiple myeloma patients[J]. Bone, 2010, 46: S34-S35. DOI: 10.1016/j.bone.2010.01.07.

[21] AVILÉS A, NERI N, HUERTA-GUZMÁN J, et al. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation[J]. Curr Oncol, 2013, 20(1): e13-20. DOI: 10.3747/co.20.1055.

[22] GARCÍA-SANZ R, ORIOL A, MORENO M J, et al. Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZABACHE Spanish trial[J]. Haematologica, 2015, 100(9): 1207-121. DOI: 10.3324/haematol.2015.128439.

[23] LIPTON A, STEGER G G, FIGUEROA J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(28): 4431-4437. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.8604.

[24] STOPECK A T, LIPTON A, BODY J J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(35): 5132-5139. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.7101.

[25] BARRETT-LEE P, CASBARD A, ABRAHAM J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1): 114-122. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70539-4.

[26] HILTON J F, CLEMONS M, POND G, et al. Effects on bone resorption markers of continuing pamidronate or switching to zoledronic acid in patients with high risk bone metastases from breast cancer[J]. J Bone Oncol, 2017, 10: 6-13. DOI: 10.1016/j.jbo.2017.11.001.

[27] HIMELSTEIN A L, FOSTER J C, KHATCHERESSIAN J L, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 317(1): 48-58. DOI: 10.1001/jama.2016.19425.

[28] HORTOBAGYI G N, VAN POZNAK C, HARKER W G, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: the OPTIMIZE-2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(7): 906-912. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.6316.

[29] CLEMONS M, ONG M, STOBER C, et al. A randomised trial of 4- versus 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer[J]. Eur J Cancer, 2021, 142: 132-140. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.08.019.

[30] ZHANG S H, YIN Y M, XIONG H L, et al. Efficacy, safety, and population pharmacokinetics of MW032 compared with denosumab for solid tumor-related bone metastases: a randomized, double-blind, phase 3 equivalence trial[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(4): 448-455. DOI: 10.1001/jamaoncol.20.6520.

[31] LI H P, HUANG Y, CHEN Z D, et al. Efficacy and safety of denosumab biosimilar QL1206 versus denosumab in patients with bone metastases from solid tumors: a randomized phase III trial[J]. BioDrugs, 2023, 37(2): 259-269. DOI: 10.1007/s40259-023-00579-5.

[32] APSANGIKAR P, SHIRSATH P, NAIK M, et al. Randomized double-blind comparative study of first global denosumab biosimilar in oncology[J]. Asian J Oncol, 2022. DOI: 10.1055/s-0042-1744505.

[33] WANG F, CHEN W, CHEN H D, et al. Comparison between zoledronic acid and clodronate in the treatment of prostate cancer patients with bone metastases[J]. Med Oncol, 2013, 30(3): 657. DOI: 10.1007/s12032-013-0657-x.

[34] SAAD F, GLEASON D M, MURRAY R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(19): 1458-1468. DOI: 10.1093/jnci/94.19.1458.

[35] SMALL E J, SMITH M R, SEAMAN J J, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(23): 4277-4284. DOI: 10.1200/JCO.200.05.147.

[36] MEULENBELD H J, VAN WERKHOVEN E D, COENEN J M, et al. Randomised phase II/III study of docetaxel with or without risedronate in patients with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC), the Netherlands Prostate Study (NePro)[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(16): 2993-3000. DOI: 10.1016/j.ejca.201.05.014.

[37] ERNST D S, TANNOCK I F, WINQUIST E W, et al.

Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain［J］. J Clin Oncol, 2003, 21（17）: 3335-3342. DOI: 10.1200/jco.200.0.04.

［38］MUSTO P, FALCONE A, SANPAOLO G, et al. Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated myeloma: results of a randomized trial［J］. Leuk Lymphoma, 2003, 44（9）: 1545-1548. DOI: 10.3109/10428190309178778.

［39］MUSTO P, PETRUCCI M T, BRINGHEN S, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma［J］. Cancer, 2008, 113（7）: 1588-1595. DOI: 10.1002/cncr.2378.

［40］ATTAL M, HAROUSSEAU J L, LEYVRAZ S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma［J］. Blood, 2006, 108（10）: 3289-3294. DOI: 10.1182/blood-2006-05-02296.

［41］BERENSON J R, LICHTENSTEIN A, PORTER L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group［J］. N Engl J Med, 1996, 334（8）: 488-493. DOI: 10.1056/NEJM19960222334080.

［42］ROSEN L S, GORDON D, KAMINSKI M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial［J］. Cancer J, 2001, 7（5）: 377-387.

［43］AVILÉS A, NAMBO M J, NERI N, et al. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma［J］. Med Oncol, 2007, 24（2）: 227-230. DOI: 10.1007/BF02698044.

［44］HEIM M E, CLEMENS M R, QUEIßER W, et al. Prospective randomized trial of dichloromethylene bisphosphonate（clodronate）in patients with multiple myeloma requiring treatment. A multicenter study［J］. Oncol Res Treat, 2004, 18（5）: 439-448. DOI: 10.1159/0002186.

［45］BRINCKER H, WESTIN J, ABILDGAARD N, et al. Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma: a double-blind placebo-controlled trial. Danish-Swedish co-operative study group［J］. Br J Haematol, 1998, 101（2）: 280-286. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00695.x.

［46］MCCLOSKEY E V, MACLENNAN I C, DRAYSON M T, et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults［J］. Br J Haematol, 1998, 100（2）: 317-325. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00567.x.

［47］LAHTINEN R, LAAKSO M, PALVA I, et al. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group［J］. Lancet, 1992, 340（8827）: 1049-1052. DOI: 10.1016/0140-6736（92）93075-x.

［48］KRAJ M, POGŁÓD R, MAJ S, et al. The effects of 8-year pamidronate treatment on skeletal morbidity in patients with advanced multiple myeloma［J］. Nowotwory, 2004, 54: 570.

［49］CONTE P F, LATREILLE J, MAURIAC L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group［J］. J Clin Oncol, 1996, 14（9）: 2552-2559. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.9.255.

［50］HORTOBAGYI G N, THERIAULT R L, PORTER L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group［J］. N Engl J Med, 1996, 335（24）: 1785-1791. DOI: 10.1056/NEJM199612123352401.

［51］THERIAULT R L, LIPTON A, HORTOBAGYI G N, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group［J］. J Clin Oncol, 1999, 17（3）: 846-854. DOI: 10.1200/JCO.1999.17..846.

［52］HULTBORN R, GUNDERSEN S, RYDEN S, et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study［J］. Anticancer Res, 1999, 19（4C）: 3383-339.

［53］BERENSON J R, ROSEN L S, HOWELL A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases［J］. Cancer, 2001, 91（7）: 1191-1200. DOI: 10.1002/1097-0142（20010401）91: 7<1191: : aid-cncr1119>.0.co;2-0.

［54］KOHNO N, AOGI K, MINAMI H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial［J］. J Clin Oncol, 2005, 23（15）: 3314-3321. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.116.

［55］BODY J J, DIEL I J, LICHINITSER M R, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases［J］. Ann Oncol, 2004, 14（9）: 1399-1405. DOI: 10.1093/annonc/mdg367.

［56］BODY J J, DIEL I J, LICHINITZER M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies［J］. Br J Cancer, 2004, 90（6）: 1133-1137. DOI: 10.1038/sj.bjc.660166.

［57］PATERSON A H, POWLES T J, KANIS J A, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer［J］. J Clin Oncol, 1993, 11（1）: 59-65. DOI: 10.1200/JCO.199.11.1.59.

［58］KRISTENSEN B, EJLERTSEN B, GROENVOLD M, et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study［J］. J Intern Med, 1999, 246（1）: 67-74. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1999.00507.x.

［59］TRIPATHY D, LICHINITZER M, LAZAREV A, et al. Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial［J］. Ann Oncol, 2004, 15（5）:

743-750. DOI：10.1093/annonc/mdh17.
[60] HERAS P，KRITIKOS K，HATZOPOULOS A，et al. Efficacy of ibandronate for the treatment of skeletal events in patients with metastatic breast cancer [J] . Eur J Cancer Care，2009，18 (6)：653-656. DOI：10.1111/j.1365-2354.2008.00980.x.
[61] TUBIANA-HULIN M，BEUZEBOC P，MAURIAC L，et al. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases [J] . Bull Cancer，2001，88 (7)：701-707.
[62] FRANCINI F，PASCUCCI A，BARGAGLI G，et al. Effects of intravenous zoledronic acid and oral ibandronate on early changes in markers of bone turnover in patients with bone metastases from non-small cell lung cancer [J] . Int J Clin Oncol，2011，16 (3)：264-269. DOI：10.1007/s10147-010-0179-x.
[63] ROSEN L S，GORDON D，TCHEKMEDYIAN S，et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors：a phase III，double-blind，randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group [J] . J Clin Oncol，2003，21 (16)：3150-3157. DOI：10.1200/JCO.200.04.105.
[64] HERAS P，KARAGIANNIS S，KRITIKOS K，et al. Ibandronate is effective in preventing skeletal events in patients with bone metastases from colorectal cancer [J] . Eur J Cancer Care，2007，16 (6)：539-542. DOI：10.1111/j.1365-2354.2007.00808.x.
[65] BROOM R J，HINDER V，SHARPLES K，et al. Everolimus and zoledronic acid in patients with renal cell carcinoma with bone metastases：a randomized first-line phase II trial [J] . Clin Genitourin Cancer，2015，13 (1)：50-58. DOI：10.1016/j.clgc.2014.07.00.
[66] MURAKAMI H，YAMANAKA T，SETO T，et al. Phase II study of zoledronic acid combined with docetaxel for non-small-cell lung cancer：West Japan Oncology Group [J] . Cancer Sci，2014，105 (8)：989-995. DOI：10.1111/cas.12448.
[67] ZAGHLOUL M S，BOUTRUS R，EL-HOSSIENY H，et al. A prospective，randomized，placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer [J] . Int J Clin Oncol，2010，15 (4)：382-389. DOI：10.1007/s10147-010-0074-5.
[68] AMADORI D，AGLIETTA M，ALESSI B，et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM)：a phase，open-label，randomised，non-inferiority trial [J] . Lancet Oncol，2013，14 (7)：663-670. DOI：10.1016/S1470-2045 (13) 70174-8.
[69] ADDISON C L，POND G R，ZHAO H J，et al. Effects of de-escalated bisphosphonate therapy on bone turnover biomarkers in breast cancer patients with bone metastases [J] . Springerplus，2014，3：577. DOI：10.1186/2193-1801-3-577.
[70] AMIR E，FREEDMAN O，CARLSSON L，et al. Randomized feasibility study of de-escalated (every 12 wk) versus standard (every 3 to 4 wk) intravenous pamidronate in women with low-risk bone metastases from breast cancer [J] . Am J Clin Oncol，2013，36 (5)：436-44.2 DOI：10.1097/COC.0b013e3182568f7a.
[71] KATAKAMI N，NISHIMURA T，HIDAKA Y，et al. Randomized phase II study of zoledronate dosing every four versus eight weeks in patients with bone metastasis from lung cancer (Hanshin Cancer Group0312) [J] . Lung Cancer，2023，182：107261. DOI：10.1016/j.lungcan.20.107261.
[72] 向虹，岳磊，赵红，等 . 应用 R 语言 BUGSnet 程序包实现贝叶斯网状 Meta 分析 [J] . 中国循证医学杂志，2022，22 (05)：600-608. DOI：10.7507/1672-2531.202111140
[73] [RAJE N，VESCIO R，MONTGOMERY C W，et al. Bone marker-directed dosing of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with multiple myeloma：results of the Z-MARK study [J] . Clin Cancer Res，2016，22 (6)：1378-1384. DOI：10.1158/1078-04.CCR-15-1864.
[74] 阚红金，韦薇 . 关于地舒单抗生物类似药相似性评价的思考 [J] . 中国新药杂志，2023，32 (24)：2477-248. DOI：10.3969/j.issn.1003-3734.20.24.007.
[75] WANG Z，QIAO D，LU Y，et al. Systematic literature review and network meta-analysis comparing bone-targeted agents for the prevention of skeletal-related events in cancer patients with bone metastasis [J] . The oncologist，2015，20 (4)：440-449. DOI：10.1634/theoncologist.2014-0328
[76] JIANG L H，CUI X H，MA H N，et al. Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis：a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials [J] . J Orthop Surg Res，2021，16 (1)：400. DOI：10.1186/s13018-021-02554-8.
[77] MHASKAR R，KUMAR A，MILADINOVIC B，et al. Bisphosphonates in multiple myeloma：an updated network meta-analysis [J] . Cochrane Database Syst Rev，2017，12 (12)：CD003188. DOI：10.1002/14651858.CD003188.pub4.
[78] CHATZIRAVDELI V，KATSARAS G N，KATSARAS D，et al. A systematic review and meta-analysis of interventional studies of bisphosphonates and denosumab in multiple myeloma and future perspectives [J] . J Musculoskelet Neuronal Interact，2022，22 (4)：596-621.
[79] CAO L，YANG Y J，DIAO J D，et al. Systematic review and meta-analysis comparing zoledronic acid administered at 12-week and 4-week intervals in patients with bone metastasis [J] . Oncotarget，2017，8 (52)：90308-90314. DOI：10.18632/oncotarget.19856.

（收稿日期：2024-11-24；修回日期：2024-12-25）
（本文编辑：李卫霞）